

INFLUENCE
DE
CERTAINS MÉDICAMENTS HYPNOTIQUES
SUR LES
PHÉNOMÈNES CHIMIQUES DE LA DIGESTION



THÈSE
POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie le 20 Mars 1920

PAR

Georges FOUILLOUZE

Pharmacien de 1^{re} Classe

Licencié ès-sciences

Né à Brassac-les-Mines, Puy-de-Dôme, le 3 Février 1894



LYON
IMPRIMERIE DU CENTRE — COMMARMOND & SALLAZ
9, RUE QUATRE-CHAPEAUX

Mars 1920

INFLUENCE

DE

CERTAINS MÉDICAMENTS HYPNOTIQUES

SUR LES

PHÉNOMÈNES CHIMIQUES DE LA DIGESTION

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ . . . *Doyen* . . . LÉPINE . . . *Assesseur*

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, SOULIER, CAZENEUVE, PIERRET, BEAUVISAGE,
LACASSAGNE, MORAT, TESTUT

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. TEISSIER
	ROQUE
	BARD
	TIXIER
Cliniques chirurgicales	BÉRARD
	FABRE
Clinique obstétricale et Accouchements.	ROLLET
Clinique ophtalmologique	NICOLAS
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	LÉPINE (J.)
Clinique des maladies nerveuses et mentales	WEILL
Clinique des maladies des enfants	POLLOSSON (A.)
Clinique des maladies des femmes.	CLUZET
Physique biologie, Radiologie et Physiothérapie	HUGOUNENQ
Chimie biologique	MOREL
Chimie organique et Toxicologie	MOREAU
Matière médicale et Botanique	GUIART
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	X...
Anatomie	POLICARD
Anatomie générale et Histologie	DOYON
Physiologie	COLLET
Pathologie interne	MOURIQUAND
Pathologie et Thérapeutiques générales	PAVIOT
Anatomie Pathologique	POLLOSSON (M.)
Médecine opératoire	ARLOING
Médecine expérimentale et comparée	ETIENNE MARTIN
Médecine légale	COURMONT
Hygiène	PIC
Thérapeutique	FLORENCE
Pharmacologie	

PROFESSEURS ADJOINTS

Maladie des oreilles du nez et du larynx.	MM. LANNOIS
Pathologie externe.	VALLAS
Maladies des voies urinaires.	ROCHET

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale	MM. BARRAL	agrégé
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN	—
Chirurgie infantile	NOVÉ-JOSSERAND	—
Accouchements	COMMANDEUR	—
Embryologie	LATARJET	—
Anatomie topographique	PATEL	—
Botanique	BRETIN	—
Chirurgie expérimentale	VILLARD	—
Clinique infantile	X...	—
Déontologie et médecine professionnelle	X...	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	
BARRAL	LATARJET	GUILLEMARD	COTTE
COMMANDEUR	BRETIN	GARIN	DUROUX
NEVEU-LEMAIRE	LERICHE	SAVY	BONNAMOUR, chargé
LAROYENNE	THÉVENOT (LÉON)	FROMENT	des fonctions.
VORON	TAVERNIER	THÉVENOT (LUCIEN)	SARVONAT id.
NOGIER	CADE	PIÉRY	GRAVIER id.
			ROUBIER id.

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. HUGOUNENQ, *Président*; MOREL, *Assesseur*;
MM. BARRAL, et GUILLEMARD, *Agrégés*

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

INFLUENCE
DE
CERTAINS MÉDICAMENTS HYPNOTIQUES
SUR LES
PHÉNOMÈNES CHIMIQUES DE LA DIGESTION



— — — — —
THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie le 20 Mars 1920

PAR

Georges FOUILLOUZE

Pharmacien de 1re Classe

Licencié ès-sciences

Né à Brassac-les-Mines, Puy-de-Dôme, le 3 Février 1894



LYON
IMPRIMERIE DU CENTRE — COMMARMOND & SALLAZ
9, RUE QUATRE-CHAPEAUX

—
Mars 1920

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR HUGOUNENQ

Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Professeur de Chimie

Officier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREL

Professeur de Chimie organique

Chevalier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BARRAL

Professeur agrégé de Chimie

Chevalier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLEMARD

Professeur agrégé de Chimie

AVANT-PROPOS

Avant de commencer la rédaction de notre thèse nous tenons à adresser, en ces quelques lignes, nos plus sincères remerciements à notre vénéré maître, M. le professeur Barral, qui a bien voulu nous indiquer ce sujet et nous aider dans nos recherches.

Ayant eu la bonne fortune, dans le courant de la guerre, de nous trouver mobilisé quelque temps au laboratoire d'expertises de la xiv^e Région, placé sous la direction de notre excellent maître, nous avons pu profiter de ses sages conseils et de son expérience et nous familiariser davantage avec les délicates recherches de la chimie biologique.

Au moment de notre démobilisation, ayant été chargé d'assurer le service du laboratoire, nous avons voulu profiter de notre séjour à Lyon et du voisinage des laboratoires et bibliothèques de nos savants maîtres pour réunir, dans ce petit ouvrage, quelques-unes des connaissances théoriques et pratiques que nous avons apprises, heureux si nous avons pu mener à bonne fin le travail que nous publions aujourd'hui.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

Les hypnotiques, du grec *υπνος* : sommeil, sont des médicaments agissant spécialement sur le système nerveux, principalement le cerveau, dont ils diminuent ou même interrompent momentanément les fonctions. Ils ont pour effet de calmer la douleur, au moins pour un certain temps, et d'amener un sommeil bienfaisant.

De tout temps les hypnotiques ont joué un rôle important en thérapeutique, où les anciens, trop jaloux de multiplier les distinctions, les avaient fait figurer sous des dénominations différentes qui n'exprimaient que des degrés divers de la même action, telles que : anodins, calmants, parégoriques, narcotiques.

Aussi loin qu'on puisse remonter dans la nuit des temps, on a toujours trouvé, en effet, la trace d'un désir, d'une tentative de la part des médecins pour essayer d'éviter la douleur en amenant le sommeil. Et quand on étudie l'historique de l'emploi des substances narcotiques, on est forcé de reconnaître que, bien certainement, nos ancêtres connaissaient des modes de préparation de ces substances qui nous sont inconnus maintenant et qui permettaient à ces préparations de manifester des propriétés plus énergiques, au point de vue thérapeutique et toxique, que celles que nous leur connaissons actuellement.

Dès les temps les plus reculés on avait remarqué que le fait de mâcher certaines plantes suffisait à provoquer le sommeil. Et aux temps d'Hippocrate et de Galien on employait couramment les suc de lierre terrestre, morelle, jusquiame, ciguë, mandragore, laitue vireuse pour déterminer la diminution de la douleur en amenant le sommeil. Hippocrate recommandait principalement la mandragore ou belladone qu'il indiquait comme spécifique de « l'insomnie et des douleurs violentes. » Bien mieux, Pline, Dioscoride, Mathiote rapportent, dans leurs écrits, que l'odeur seule des fruits de mandragore suffisait pour déterminer cette action stupéfiante.

Puis nous voyons les médecins s'ingénier à combiner de savants mélanges à l'aide du suc de ces plantes. C'est ainsi que le fameux Népentès, dont parle Homère dans l'« Odyssée » et qui avait la propriété de calmer tous les maux et de procurer un sommeil bienfaisant, serait, d'après les uns, une préparation à base d'opium et de chanvre indien ; d'après les autres, il contiendrait un mélange de suc de plantes beaucoup plus considérable. La question est loin d'être résolue.

Ce qu'on sait d'une façon plus précise, c'est que les femmes de Thèbes savaient déjà préparer, au moyen du suc des pavots et de certaines autres plantes, un breuvage souverain « contre la colère et la tristesse ». Ce serait même en l'honneur de la découverte des propriétés narcotiques du pavot par les Thébâides qu'on aurait appelé l'extrait d'opium « extrait thébaïque ». On sait aussi que les Juifs donnaient un breuvage narcotique aux condamnés à mort pour diminuer leur souffrance.

Dès le III^e siècle de notre ère, les médecins chinois connaissaient les propriétés narcotiques du chanvre indien qu'ils appelaient « ma-yo » et ils en faisaient des préparations destinées à endormir les individus qu'ils devaient opérer.

Et si nous remontons plus à nous, nous voyons qu'aux XII^e et XIII^e siècles les médecins ne sont que les continuateurs de l'Ecole Hippocratique et Galiénique. C'est toujours à l'aide du suc des mêmes plantes qu'ils préparent de savants narcotiques.

Théodoric, disciple de Hugues de Lucques, rapporte dans son traité de chirurgie, écrit au XIV^e siècle, des observations dans lesquelles il note une diminution extrême de la douleur et de la sensibilité chez des individus ayant absorbé certaines substances narcotiques alors préparées. Et Guy de Chaulhac, dans son « Guidon » traduit par Canappe, en 1538, s'exprime ainsi : « Aucuns, comme Théodoric, donnent à leurs malades médecines obdormitives qui les endorment afin que ne sentent douleur, comme opium, succus morellæ, hyosciamini, mandagoræ, hederæ-arboreæ, cicutæ, lactucæ. et plongent dedans esponge, et la laissent sécher au soleil, et quand il est nécessité, ilz mettent cette éponge en eau chaulde et leur donnent à odorer tant qu'ilz prennent sommeil et s'endorment. »

Vers la fin du XVI^e siècle, Dodoëns, médecin à Leyde, soutient, comme autrefois les disciples d'Hippocrate et Galien, que « la flaireur des pommes de mandragore fait dormir, mais que l'action est beaucoup plus intense encore lorsqu'elle résulte de l'ingestion d'une décoction de ces pommes ou racines dans du vin ou, mieux encore,

dans du vinaigre ».

Tous ces faits nous portent à admettre que nos ancêtres avaient certains procédés de préparation de ces drogues qui nous sont malheureusement inconnus et qui exaltaient, si l'on peut dire, le pouvoir hypnotique de ces substances.

D'ailleurs les preuves de l'emploi de médicaments hypnotiques pour diminuer la douleur ne manquent pas dans l'histoire. C'est ainsi qu'au Moyen Age, au moment où l'Inquisition sévissait, les individus qu'on soumettait à la torture absorbaient des breuvages narcotiques alors préparés, ce qui leur permettait de résister quelquefois aux épreuves auxquelles on les soumettait. Ces faits sont tellement authentiques qu'en 1578, Nicolas Eymeric, grand inquisiteur d'Aragon, s'était plaint de ce que les suppliciés recevaient de leur géoliers certaines recettes de narcotiques capables, disait-il, « de les mettre plus ou moins profondément en état de résister à toutes les douleurs qu'on leur infligeait ».

De plus, à cette époque, certains auteurs comme Pesta, dans son ouvrage de la « Magie naturelle » ; Bodin, dans son ouvrage de « La Démonomanie des Sorciers », nous rapportent certains procédés à l'aide desquels ils constituaient des préparations narcotiques d'une efficacité incontestable. C'est ainsi qu'au moyen des sucs de certaines plantes : solanées vireuses, ombellifères ou papavéracées, de lie de vin et de musc qu'ils soumettaient à la fermentation, ils préparaient ce qu'on appelait alors des « pommes odorantes ». Que se passait-il pendant ces opérations ? La chimie moderne serait probablement bien en peine de l'expliquer. Toujours est-il,

et cela est prouvé d'une façon certaine, que ces fameuses pommes, mises dans de l'eau tiède, étaient capables de déterminer chez ceux qui en faisaient usage, une perte complète de la connaissance et du sentiment en les plongeant ensuite dans un sommeil qui durait parfois plusieurs jours. En Turquie, on utilisait même ce procédé pour pratiquer la castration chez les gardiens du sérail.

Employées d'abord dans un but humanitaire, les pommes odorantes ne tardèrent pas à être prosrites de la thérapeutique parce qu'elles ne faisaient que perpétrer le crime. Nombreux sont les cas d'individus qu'on faisait, en effet, disparaître pendant le sommeil léthargique que provoquaient ces boules.

Aussi, pendant les ^{xvii}^e et ^{xviii}^e siècles, tous ces moyens de calmer la douleur furent traités de très haut par les médecins de ce temps. Ils regardèrent l'emploi des hypnotiques comme devant absolument rester dans la pratique de la magie et de la sorcellerie. Et même vers la fin du ^{xviii}^e siècle, ils les proscrivirent de la thérapeutique comme produisant parfois des vomissements et des malaises pouvant souvent devenir funestes.

Mais parallèlement à l'emploi des substances hypnotiques, on avait cherché également d'autres procédés pour diminuer la douleur en provoquant le sommeil. On sait, en effet, que l'ivresse peut, dans certains cas, mettre les individus en état d'insensibilité plus ou moins complète. Nombreux sont les cas de personnes qui s'adonnent à la boisson pour dissiper des douleurs physiques ou morales ! Nombreux aussi les cas d'accouchement qui se sont produits pendant l'ivresse, sans

que la parturiente en éprouvât de la douleur ! Ces faits sont connus des rebouteurs de campagne, ces gens qui, quelquefois, montrent une habileté naturelle extraordinaire pour faire de la chirurgie. Une de leurs pratiques les plus usuelles consiste à faire boire un verre de vin chaud à leurs sujets et à profiter de l'état d'ivresse passagère dans lequel ils les plongent pour leur faire de petites opérations, en apparence sans douleur. On essaya donc de déterminer un état plus ou moins voisin de celui produit par les hypnotiques, par l'emploi de l'ivresse alcoolique.

Puis on ne tarda pas à remarquer que certains moyens physiques ou mécaniques permettaient de provoquer un sommeil plus ou moins durable.

On savait depuis longtemps déjà que la compression modérée des veines du cou est capable d'abolir la sensation. Aristote signale ce moyen dans son « Histoire des animaux ». Chez les Assyriens on endormait, par ce procédé, les enfants qu'on voulait circoncire. Et au *xix^e* siècle un médecin anglais essaya même de ressusciter cette pratique.

Un autre procédé, que l'on tenta également de mettre en usage pour supprimer la douleur, fut celui de la saignée. Hippocrate rapporte, en effet, que les Scythes avaient l'habitude, lorsqu'ils étaient malades ou blessés, de se faire une saignée assez abondante pour déterminer une sorte de sommeil léthargique.

Nous ne citerons enfin, que pour mémoire, les procédés employés pour amener le sommeil par ceux qui professent l'hypnotisme, tels que suggestion, compression du globe oculaire, contemplation d'un objet bril-

lant... et que l'on a cherché également à faire rentrer dans le domaine de la thérapeutique.

Comme on voit, le nombre des moyens employés comme hypnotiques a été considérable. Parmi eux certains sont depuis longtemps oubliés et leur souvenir ne constitue plus, pour ainsi dire, que les traces d'une idée à travers les âges de la médecine. D'autres sont encore en usage de nos jours. Mais il faut arriver à la fin du siècle dernier pour voir apparaître dans la pratique médicale les hypnotiques proprement dits, ceux dont le principe actif est connu et le plus souvent aussi la composition chimique. Et aujourd'hui, l'utilité de cette classe de médicaments est telle que, sans elle, la médecine serait bien souvent désarmée.

Comme la douleur accompagne le plus souvent la maladie et qu'elle tend à l'entretenir, il est facile de concevoir combien est souverain un moyen qui la fait cesser dans un grand nombre de cas ou tout au moins en émousse le sentiment. Combien de fois aussi n'arrive-t-il pas qu'il soit très important de remédier aux fatigues de l'insomnie, et, bien que le sommeil artificiellement produit par les hypnotiques ne soit pas le sommeil essentiellement réparateur de l'homme sain, il n'en est pas moins un sommeil bienfaisant parce qu'il est, au moins, un repos. Les hypnotiques, très utiles dans la névralgie, la chorée, le tétanos, procurent aussi du calme aux malades en proie aux douleurs syphilitiques ou cancéreuses. On peut dire qu'ils sont les consolateurs des maux incurables et la dernière ressource du médecin pour soulager le malade, lorsqu'il ne peut plus le guérir.

Les douleurs physiques et morales provoquées par la guerre n'ont fait que répandre de plus en plus l'usage des hypnotiques déjà si répandu avant. Aussi une question se pose maintenant. Ces médicaments que l'on prend pour calmer la douleur ou pour amener le sommeil ne peuvent-ils pas provoquer, si leur usage est trop longtemps prolongé, un effet contraire en entravant certaines fonctions, telle que la fonction digestive qui est si importante ? Tel a été le but de notre thèse.

Nous avons choisi parmi les médicaments hypnotiques ceux qui sont le plus couramment employés et aussi ceux qui produisent les effets les plus constants, à savoir :

Bromure de potassium,
Chloral,
Hypnal,
Véronal,
Sulfonal,
Trional,
Chlorhydrate de morphine.

Dans chacune de nos expériences nous avons employé respectivement 1 gramme de bromure, 2 grammes de chloral, 1 gramme d'hypnal, 0 gr. 30 de véronal, 1 gramme de trional, 0 gr. 02 de chlorhydrate de morphine et nous avons recherché quelle était l'action de ces différents médicaments sur les digestions pepsiques, pancréatiques et biliaires.

Nous avons divisé notre thèse en quatre parties :

Dans la première partie nous avons résumé, aussi brièvement que possible, les principales connaissances que nous avons acquises sur les phénomènes chimi-

ques de la digestion, ainsi que quelques travaux se rapportant à l'ouvrage que nous présentons aujourd'hui.

La seconde partie a été consacrée à la description des méthodes et modes opératoires que nous avons employés.

La troisième partie contient, sous forme de graphiques, les résultats de nos expériences accompagnés aussi de quelques commentaires.

Enfin, dans notre quatrième et dernière partie se trouvent résumées les conclusions auxquelles nous ont conduit nos expériences.

PREMIERE PARTIE

PEPSINE ET DIGESTION PEPSIQUE

La pepsine, du grec « pepis » : coction, digestion, a été découverte par Schwann, en 1839. Elle existe dans les sécrétions gastriques de tous les vertébrés d'où on la retire. Dans ce but, le Codex conseille l'estomac de porc, de préférence à celui du mouton, car le porc est omnivore ; sa pepsine se rapproche donc davantage de celle de l'homme. Les procédés de préparation de la pepsine sont nombreux. Certains, qui sont plutôt des procédés de laboratoire que d'industrie, tels ceux de Brücke, Kühne et Gautier, donnent une pepsine très active, très stable et se rapprochant de la pureté. C'est ainsi que lorsqu'on dialyse ou soumet au froid du suc gastrique d'un animal dont on a ligaturé l'œsophage, pour éviter l'entraînement de la ptyaline, on voit se former un dépôt granuleux, blanchâtre, qui est de la pepsine pure. Elle est extrêmement active.

Mais par ces procédés on obtiendrait seulement de faibles quantités de pepsine. Aussi, pour la préparation des pepsines commerciales, a-t-on recours aux procédés de Von Wittich qui consiste à précipiter, par l'alcool, l'extrait glycéринé de la muqueuse stomacale,

ou à celui du Codex dans lequel on précipite, par l'acétate de plomb, l'extrait aqueux de la muqueuse, élimine l'excès de plomb par l'hydrogène sulfuré et fait évaporer à siccité.

Mais les pepsines ainsi obtenues sont loin d'être pures. Elles renferment un mélange d'un grand nombre de substances : syntonines, albumoses, peptones et la pepsine n'en constitue qu'une minime partie. Aussi l'activité des pepsines du commerce est-elle très variable, non seulement suivant leur origine, mais aussi suivant les circonstances de leur préparation. Il y a donc lieu, pour obtenir des effets constants de ces produits, de mesurer leur degré d'activité, c'est-à-dire de doser la proportion de fibrine qu'ils peuvent digérer. Et on dira, par exemple, qu'une pepsine titre 100 si avec un gramme de ce produit on peut solubiliser dans des conditions fixes et déterminées 100 grammes de substance albuminoïde qui est généralement de la fibrine fraîche et essorée.

Le Codex recommande l'essai suivant : Introduire dans un petit flacon, à large ouverture :

Pepsine, 0 gr. 10 ;

Acide chlorhydrique dilué, 4 gr. 50 ;

Eau distillée, 51 gr ;

Fibrine fraîche, 10 gr. correspondant à 2 gr. 50 de fibrine sèche.

Placer le flacon dans une étuve à eau chaude dont la température devra être maintenue à 50°, et faire digérer pendant six heures en ayant soin d'agiter fréquemment jusqu'à dissolution complète de la fibrine, et puis toutes les heures environ. 10 cm³ de la liqueur

refroidie et filtrée ne devront pas se troubler par l'addition de 20 gouttes d'acide azotique ; l'alcool déterminera, au contraire, un précipité blanc abondant.

Les pepsines vendues dans le commerce se présentent sous cinq formes différentes :

1° Pepsine extractive en pâte, titre 100 ;

2° Pepsine extractive en paillettes, titre 100 ;

3° Pepsine extractive en poudre, titre 100 ;

4° Pepsine extractive liquide, titre 100 (c'est une solution de pepsine extractive en pâte dans de l'eau fortement glycinée) ;

5° Pepsine amyacée de couleur blanc jaunâtre, titre 40 (c'est un mélange de 10 parties de pepsine extractive en poudre avec 15 parties d'amidon).

Les pepsines préparées par les procédés d'Engel et de Gautier peuvent digérer : celle d'Engel 580 fois ; celle de Gautier jusqu'à 20.000 fois leur poids de fibrine humide.

La nature de la pepsine pure nous est encore inconnue ; cependant il semble bien qu'elle soit constituée par une matière protéique. Elle précipite, du reste, par les réactifs généraux de précipitation des substances protéiques, tels que l'alcool fort. Par ébullition, elle se dédouble en nucléoprotéide, albumose lécithinée et acide chlorhydrique. Sa molécule renferme C. H. Az. O. S. P. Fe et, en outre, du Cl. D'après Nencki et Pekelharing, ce chlore serait à l'état de combinaison organique. D'après Frouin, au contraire, il existerait entièrement à l'état d'acide chlorhydrique libre. L'étude des produits de dédoublement de la pepsine ne nous a encore donné aucune indication sur sa véritable nature. Nos véné-

maîtres, MM. les professeurs Hugounenq et Morel, qui en ont fait l'hydrolise, ont identifié cependant un certain nombre d'acides aminés et diaminés. Mais ils n'ont tiré aucune conclusion sur sa nature même.

Si la composition de la pepsine n'est pas nettement définie, il n'en est pas de même de ses propriétés. Nous savons que c'est un ferment protéolytique, c'est-à-dire susceptible de décomposer par hydrolise les substances protéiques qu'il transforme en matières solubles et assimilables par l'organisme. Sous son influence, les substances albuminoïdes subissent une véritable dislocation de leur molécule qui, avec le temps, se fragmente en molécules de plus en plus simples. D'après certains auteurs, il se produirait :

1° Des *acides albumines* ou *syntonines* résultant de l'action de l'acide en présence duquel agit la pepsine sur l'albuminoïde. Ces syntonines sont solubles dans les liqueurs acides et précipitent à nouveau par neutralisation.

2° Des *albumoses* : Protéoses et hétéroprotéoses. On les appelle encore protéoses primaires. Elles résultent de la fixation d'eau sur les composés précédents sous l'influence de la pepsine. Les protéoses sont solubles dans les solutions salines étendues et les hétéroprotéoses dans l'eau distillée. Elles ne précipitent plus par la chaleur, mais sont totalement précipitables par le sulfate d'ammoniaque à saturation et l'acétate ferrique. Avec l'acide azotique elles donnent un léger précipité soluble à chaud, se reformant par le refroidissement ;

3° Des *deutéro-albumoses* ou *deutéro-protéoses* appelées aussi protéoses secondaires. Elles se différencient des

précédentes par leur degré d'insolubilité dans les solutions saturées de chlorure de sodium et aussi par leurs produits de décomposition ;

4° Des *peptones*, corps solubles dans l'eau, dialysables, ne précipitant ni par la chaleur, ni par l'addition d'acides minéraux, ni par le sulfate d'ammoniaque à saturation, mais donnant la réaction du Biuret.

Certains physiologistes, tels que Kühne et Neumeister prétendaient que la digestion pepsique s'arrêtait au stade peptones. Mais des recherches récentes ont démontré que la digestion pepsique est susceptible de pousser aussi loin que la digestion pancréatique la dégradation de la molécule organique. C'est ainsi qu'on a reconnu qu'il se formait aussi :

5° Des *polypeptides* ou *peptoides* constitués, d'après les travaux de Fischer, par des associations d'acides aminés ne donnant plus la réaction du Biuret. Il se formerait même, d'après Lawrow, Malfati, Salaskin et Zunz, des acides aminés libres, tels que leucine, tyrosine, alanine...

Mais la dissociation de la molécule albuminoïde ne s'effectue pas régulièrement suivant l'ordre indiqué. Elle varie avec chaque substance considérée. C'est ainsi que Zunz a vu se former, dès le début de la digestion pepsique, des acides aminés libres en même temps que des albumoses. Et notre maître, M. le professeur Hugouenq, dans son « Traité de Chimie biologique », n'admet pas les albumoses comme stade intermédiaire entre les albumines et les peptones. Ces albumoses se formeraient, nous enseigne-t-il, en même temps que les

peptones dans les digestions, mais proviendraient d'albumines différentes.

Voilà donc exposées les grandes lignes de la digestion pepsique.

Nous allons examiner maintenant les principaux facteurs dont dépend son activité. Il y en a deux essentiels : température et réaction du milieu.

La température optima d'action de la pepsine est comprise entre 36 et 40°, d'après Mayer. Suivant Petit, elle serait à 50°. Harlay indique dans sa thèse que la pepsine en solution perd son activité vers 60° et est totalement détruite vers 68°. Mais si elle perd son activité sous l'influence de la chaleur, elle résiste très bien aux basses températures et Beckel a pu constater que son action n'était pas détruite par un séjour d'un quart d'heure à — 160°.

La réaction du milieu est tout aussi importante. On sait, en effet, que la pepsine n'est active que lorsqu'elle est liée à un acide. En milieu neutre ou alcalin, elle perd tout pouvoir digestif. Et si l'on fait agir en deux temps successifs, d'abord l'acide sur la substance alimentaire, puis, après neutralisation, la pepsine, la digestion ne se fait pas. On sait, d'autre part, que la pepsine a la propriété de se fixer sur la fibrine, et que sous cet état elle ne peut plus être extraite par l'eau ; mais si cette eau est additionnée d'un peu d'Hcl., on voit aussitôt la fibrine se dissoudre et se peptoniser. La dose optima d'acide varie avec la teneur en pepsine. Elle est en moyenne de 2 à 3 grammes d'acide chlorhydrique par litre de liquide pour 2 grammes de pepsine. Mais si la réaction du milieu a une si grande influence

sur la digestion pepsique, il est facile de comprendre que certains médicaments peuvent influencer, activer ou même arrêter son action. Quelques auteurs s'étant occupés de la question, nous allons passer rapidement en revue leurs conclusions.

Tout d'abord, au point de vue des acides, Roger et Garnier ont constaté qu'une teneur en acide chlorhydrique supérieure à 6 % arrête totalement la digestion. Larin a prouvé de même que les acides oxalique, nitrique, sulfurique, tartrique, citrique, lactique, formique, acétique favorisent, à petites doses, l'action de la pepsine, quoique à un degré moindre, mais l'arrêtent complètement à doses plus élevées.

Il paraît n'y avoir aucune relation entre le pouvoir d'arrêt sur la digestion pepsique des substances employées et leur pouvoir précipitant vis-à-vis des substances albuminoïdes. C'est uniquement sur la pepsine que porte leur action inhibitrice.

Puisque la digestion pepsique ne peut s'effectuer qu'en milieu acide, il est facile de concevoir que les alcalins arrêtent son action. Nous savons, en effet, qu'une solution neutre de pepsine est inactive. Mais si à cette solution on ajoute 4 à 5 grammes de soude pour 1.000 cm³, la pepsine perd définitivement ses propriétés protéolytiques.

Si nous passons maintenant aux composés minéraux dont l'action a surtout été étudiée par Petit, Schütz et Levites, nous constatons que leur action est beaucoup moindre et que des doses de 4 à 8 % de sels neutres ne gênent pas sensiblement la digestion.

Notre maître, M. le professeur Barral, nous enseigne

que les sels de certains métaux lourds : Fe. Hg. Cu. Pb. retardent légèrement l'action de la pepsine. Les sels de fer, en particulier, possèdent un pouvoir retardateur assez marqué, beaucoup plus prononcé que celui du sublimé, qui, malgré son action antiseptique puissante, ne commence à ralentir la digestion qu'aux doses de 1 gr. pour 100.

Parmi les métalloïdes, l'iode et le brome sont des paralysants de la pepsine.

Petit nous apprend que l'anhydride arsénieux et arséniqué sont activants à très petites doses, légèrement paralysants à doses plus élevées.

Si nous passons maintenant aux composés organiques, nous voyons que certains liquides, tels le vin et l'alcool, dont l'action a été étudiée par Bardet, Catillon, Renard, Thibault..., nuisent à la peptonisation.

M. le professeur Hugounenq, qui a étudié spécialement l'action du vin sur la digestion, nous enseigne que le vin, et surtout le vin rouge titrant plus de 4°, ralentit la digestion. Ce ralentissement serait indépendant de l'alcool. Il serait dû à la matière colorante et au tanin que renferme le vin.

Mais il faut reconnaître que si des doses élevées de vin arrêtent la digestion, de petites doses favorisent, au contraire, la sécrétion gastrique.

Si nous passons maintenant aux amers, Reichmanr et Tchelzoff nous apprennent que ces médicaments ralentissent les fonctions digestives, s'ils sont ingérés au moment même de la digestion et sont sans action si on les prend avant le repas. Frémont et Terray assurent, au contraire, que les amers accélèrent la digestion

et excitent les contractions musculaires.

Enfin Buchkeim et Engel prétendent que ces corps n'ont aucune influence sur la digestion des matières albuminoïdes, mais s'opposent aux fermentations.

Dans son étude sur les épices et condiments, Mann assure que le poivre, la cannelle, les clous de girofle, la muscade accélèrent la digestion, de même le café et le thé, mais que la moutarde est sans action.

Wroblowski affirme, au contraire, que les infusions de thé et de café, en raison de leur teneur en tanin, retardent l'action pepsique.

D'après Petit et Manquat, les antiseptiques de la série du phénol : acide phénique, naphthol B, acide salicylique, benzonaphthol... sont tous plus ou moins retardateurs.

Petit nous apprend encore que le chloral, l'aldéhyde benzoïque, l'éther, les acides aromatiques, le tanin, l'émétique, les tartrates ferrico et sodico-potassiques agissent comme retardateurs ou paralysants de l'activité pepsique. Bliss et Novy font la même constatation à propos du formol.

Parmi les antithermiques, l'antipyrine et l'acétanilide sont peu retardateurs et les sels de quinine sont sans action aux doses thérapeutiques.

Birk, Behal et Choay, Piccot qui ont étudié les médicaments antiseptiques des poumons, nous disent que la créosote et le gaïacol sont particulièrement efficaces sur la digestion, à condition toutefois que les doses ingérées soient peu élevées.

Si nous passons maintenant aux médicaments analgésiques et hypnotiques, Bertels et Dubs nous appren-

ment qu'à petites doses le chloroforme favorise la digestion pepsique, mais l'arrête à doses plus élevées.

D'après Wroblowski, les sels de morphine sont presque sans action aux doses thérapeutiques.

Le chloral affaiblit la motilité stomacale, mais excite la sécrétion.

L'opium à petites doses excite d'abord, puis arrête les mouvements de l'estomac.

La belladone agit comme retardateur le premier jour, et inversement par la suite.

La jusquiame diminue la contraction des muscles stomacaux.

L'extrait de chanvre indien émousse la motilité.

Comme on le voit, peu de travaux ont été faits sur les phénomènes chimiques de la digestion en présence des médicaments hypnotiques. Voilà pourquoi nous avons voulu essayer d'entreprendre ce travail.

PANCRÉATINE ET DIGESTION PANCRÉATIQUE

La pancréatine, dit le Codex, est une sorte d'extrait aqueux de pancréas préparé à froid. Elle renferme tous les ferments solubles de cet organe.

Le Codex de 1908 ne donne pas la préparation de la pancréatine officinale. Le supplément de 1895 l'indiquait ainsi :

On prend une partie de pancréas et deux parties d'eau. Les pancréas, débarrassés des parties étrangères

qui les accompagnent, sont divisés et délayés dans de l'eau légèrement chloroformée pour empêcher leur altération. Après quelque temps de contact, séparer le résidu insoluble, exprimer et filtrer le liquide obtenu : on le reçoit dans des vases à large surface et on l'évapore rapidement dans un courant d'air à une température qui ne doit pas dépasser 45°.

Choay conseille de faire cette évaporation dans le vide et à froid.

Comme on le voit, les termes de sa préparation sont tout à fait imprécis. Comme nous l'enseignent les physiologistes, les pancréas sont plus ou moins riches en ferments suivant qu'ils sont recueillis sur des animaux en digestion ou à l'état de jeûne. De plus, le régime alimentaire a une grande influence sur la composition de la pancréatine. Un chien nourri au régime carné a un suc pancréatique doué d'une activité protéolytique énorme. Si on le soumet, au contraire, au régime végétarien, lacté ou des féculents, le pouvoir protéolytique de son suc pancréatique disparaît presque complètement, tandis que son action amylolytique augmente.

Enfin, comme l'a montré le professeur Dastre, une macération de courte durée des pancréas donne un ferment agissant presque exclusivement sur les matières amylacées, tandis qu'une macération prolongée donne un ferment agissant à la fois sur les matières amylacées, les matières albumoïdes et les graisses.

Préparée suivant le procédé du Codex, la pancréatine se présente sous l'aspect d'une poudre blanc jaunâtre ou de paillettes. Elle est incomplètement soluble dans l'eau et dans l'alcool faible.

Comme les exigences du Codex pour la préparation de la pancréatine sont tout à fait arbitraires, il nous a paru nécessaire de faire les essais suivants indiqués par le Codex de 1908.

1° Pour apprécier son action sur les matières albuminoïdes, prendre :

Pancréatine, 0 gr. 20.

Eau distillée, 52 gr. 50.

Fibrine de porc fraîche et essorée, 10 gr.

Placer au B.-M. ou dans une étuve chauffée à 50° un flacon contenant la fibrine et l'eau. Laisser en contact une demi-heure. Ajouter la pancréatine et faire digérer pendant 6 heures, en ayant soin, au début, d'agiter fréquemment le mélange jusqu'à dissolution complète de la fibrine, et ensuite toutes les heures environ. Filtrer.

10 cm³ de la liqueur ainsi obtenue ne doivent pas se troubler à la température ordinaire par l'addition de 20 gouttes d'acide azotique officinal ;

2° Pour vérifier sa puissance d'action sur les matières amylacées :

Préparer 100 grammes d'empois renfermant 5 grammes de fécule de pomme de terre préalablement lavée et desséchée à 38°, et une quantité d'eau suffisante pour faire 100 grammes d'empois.

Ajouter 0 gr. 05 de pancréatine pure, chauffer à 35° au B.-M. ou à l'étuve et maintenir cette température pendant une heure, en agitant de temps en temps. On doit obtenir un liquide fluide, filtrant facilement et réduisant à l'ébullition quatre fois son volume de liqueur de Fehling titrée du Codex ;

3° Le Codex ne mentionne pas d'essai du pouvoir émulsif. Nous avons employé le suivant emprunté à Byla :

A 0 gr. 20 de pancréatine en poudre placée dans un mortier ajouter 10 gouttes d'une huile préalablement neutralisée par le carbonate de soude. Mélanger intérieurement et ajouter peu à peu, en triturant, une certaine quantité d'eau froide. On doit obtenir facilement une émulsion « sans voile huileux » à la surface.

La nature de la pancréatine nous est inconnue, tout comme celle de la pepsine. Il n'en est pas de même de ses propriétés que nous allons rapidement passer en revue :

Action peptique ou protéolytique.

Le pouvoir digestif de la pancréatine sur les albuminoïdes a été découvert par Corvisart et Claude Bernard. Il est dû à un ferment auquel Kühne a donné le nom de trypsiné. C'est un ferment soluble comme la pepsine, qu'on peut extraire des solutions aqueuses des pancréas par le procédé de Danilewski qui consiste à l'entraîner mécaniquement dans un précipité de collodion.

La pancréatine continue la digestion pepsique. Elle transforme, d'une façon beaucoup plus énergique, les matières albuminoïdes en peptones donnant la réaction du Biuret et une partie des peptones formées est à son tour décomposée en acides aminés : leucine,

tyrosine, tryptophane, cystine, etc... ne donnant plus la réaction du Biuret.

D'après le Codex, les peptones pancréatiques se distinguent des peptones pepsiques par la réaction suivante : Traitées par l'eau bromée, les premières donnent une coloration rouge-violacée passant au brun par un excès de réactif, tandis que les peptones pepsiques donnent dans les mêmes conditions un précipité jaune.

L'action de la trypsine est beaucoup plus rapide et plus énergique que celle de la pepsine. Elle agit également sur des substances protéiques autres que les protéines et sur lesquelles la pepsine n'exerce aucune action.

Elle digère les protamines qui sont des albuminoïdes simplifiés ne renfermant pas de soufre. Elle digère aussi très énergiquement la caséine qui est simplement coagulée dans l'estomac.

Elle agit enfin sur les microorganismes et leurs toxines.

Mais de même que pour la pepsine, l'activité protéolytique de la pancréatine est aussi fonction de deux facteurs principaux : la température et la réaction du milieu ; elle est aussi modifiée, exaltée ou entravée par la présence de diverses substances minérales ou organiques. La température optima d'action est voisine de 40°. Biernacki a constaté qu'à 45° l'action de la pancréatine est fortement affaiblie et qu'à 50° elle est détruite complètement au bout de 5 minutes.

La réaction du milieu doit être légèrement alcaline, neutre au tournesol ou faiblement acide.

Une alcalinité en carbonate de soude égale à 0,20

et 0,30 pour 100 rend optima l'action de la trypsine, tandis qu'une alcalinité supérieure à 1 % détruit son activité.

Kühne a démontré de même qu'une acidité en HCl supérieure à 0 gr. 05 pour 100 la rend inactive, que l'acide soit minéral ou organique. Seul l'acide cyanhydrique, d'après Sasmeli, serait sans action sur elle, de très petites quantités l'activeraient même. Chierbeck a constaté que l'acide carbonique active l'action de la pancréatine en milieu alcalin et la gêne en milieu acide.

Parmi les composés minéraux, les sels halogénés des métaux alcalins sont légèrement empêchants. Le chlorure de sodium, d'après Weiss, paralyse son action en milieu acide et la favorise en milieu alcalin.

Les phosphates alcalins l'activent ; les sulfates et oxalates alcalins la paralysent.

Parmi les composés organiques, l'alcool est un empêchant de l'action de la trypsine.

La morphine, la vératrine la retardent.

La nicotine, l'atropine, l'émétique, l'ipéca accélèrent, au contraire, son action.

Le chloroforme n'a pas d'action marquée.

Action amylolytique.

L'action diastasique de la pancréatine sur les féculents a été découverte par Valentin. Elle est due à un

ferment diastasique, analogue à la ptyaline de la salive, mais beaucoup plus énergique, auquel on a donné le nom d'amylopsine.

On peut l'extraire des pancréas d'après le procédé indiqué par le professeur Dastre, basé sur ce fait comme nous le disions plus haut, que, dans une macération de pancréas, le ferment qui passe le plus rapidement en solution est le ferment amylolytique.

On l'extrait aussi par le procédé Paschutin. Ce procédé consiste en ceci : le pancréas épuisé par certaines solutions salines communique à ces solutions, tantôt l'une, tantôt l'autre, des propriétés du pancréas. C'est ainsi que l'arséniate de potasse additionné d'ammoniaque dissout presque exclusivement le ferment amylolytique.

Sous l'influence de l'amylopsine de la pancréatine l'empois d'amidon est hydrolysé et donne de la dextrine, du maltose et un peu de glucose (Musculus et Von Mering).



Le glycogène est également hydrolysé et donne du maltose et des dextrines.

L'inuline et le saccharose, au contraire, ne sont point transformés.

De même que pour l'action protéolytique, la température et la réaction du milieu influent également sur l'activité amylolytique de la pancréatine.

Elle est, en effet, maxima de 35 à 45° et disparaît totalement à 70°.

Les acides dilués favorisent son action et la détruisent s'ils sont ajoutés en assez forte proportion. Il en

est de même de certains corps minéraux ou organiques. Ainsi le sublimé, le gaz sulfureux, les alcalis et l'ammoniaque empêchent l'action de l'amylopsine et la détruisent totalement à hautes doses. Les sels de strychnine, morphine, l'éther, l'acide cyanhydrique sont, au contraire, sans action.

Action lipolytique ou stéatolytique.

On appelle ainsi l'action de la pancréatine sur les graisses. Cette action est en réalité double : émulsion et saponification. Elle est due à un ferment soluble auquel on a donné le nom de stéapsine, saponase ou lipase.

On peut extraire ce ferment du pancréas d'après le procédé de Paschutin, consistant, comme nous le disions plus haut, en ce que le pancréas, épuisé par certaines solutions salines, communique à ces solutions, tantôt l'une, tantôt l'autre des propriétés du pancréas. Ainsi le bicarbonate de soude, additionné d'un peu de carbonate de soude, dissout seulement le ferment lipolytique.

La propriété émulsionnante de la lipase a été constatée par Eberlé et Cl. Bernard. En agitant du suc gastrique avec de l'huile ou de la graisse fondue, ils ont obtenu une émulsion persistante, constituée, comme le lait, par une infinité de gouttelettes graisseuses extrêmement tenues, ne pouvant plus se réunir pour reformer la couche d'huile.

La cause principale de l'émulsion est due, non seulement à la viscosité du suc gastrique (présence de mucine) et à son alcalinité, mais aussi et surtout, comme l'ont démontré ensuite Claude Bernard et Berthelot, à l'action saponifiante de la lipase du suc gastrique. Cette lipase possède, en effet, la propriété de dédoubler les graisses neutres en glycérine et acides gras. Une partie des acides gras formés subit l'émulsion ; l'autre partie, en se combinant avec des alcalis du suc pancréatique, donne des savons, dont la présence augmente considérablement le pouvoir émulsionnant.

La température la plus favorable pour l'action de la lipase est au voisinage de 40° ; elle disparaît totalement à 70°.

La réaction du milieu doit être alcaline. Les acides faibles altèrent le ferment. Il en est de même du chlorure de sodium et de presque tous les antiseptiques et, en particulier, du fluorure de sodium.

Les sels biliaires activent la lipase pancréatique. Il en est de même du sulfate de manganèse.

BILE ET DIGESTION BILIAIRE

La bile est un produit de la sécrétion externe du foie. Elle est déversée par le canal cholédoque dans le duodénum, soit directement, soit après un séjour préalable dans la vésicule biliaire, où elle subit certaines modifications.

Nous ne parlerons pas de son extraction. L'ancien Codex ne mentionnait, en somme, que l'extrait de fiel de bœuf. Mais nous dirons quelques mots sur son rôle dans la digestion. Tout d'abord, la bile interrompt la digestion pepsique. En arrivant dans le duodénum, le chyme stomacal est neutralisé, et l'action de la pepsine annihilée par la bile, ce qui est une condition pour que la digestion trypsique commence.

La bile exerce, en outre, une action adjuvante sur la digestion pancréatique, en renforçant le pouvoir des ferments. Dans un mélange de bile et de suc pancréatique, l'activité de la trypsine et de l'amylopsine se trouve doublée, et le pouvoir de la stéapsine multiplié plusieurs fois.

Elle n'a qu'une très faible action digestive sur les matières albuminoïdes et les hydrates de carbone. Mais son rôle capital est celui qu'elle exerce sur les matières grasses.

Tout comme le suc gastrique, la bile est, en effet, capable de saponifier et d'émulsionner les matières grasses et cela, grâce à un ferment appelé lipase ou éthérase. On se sert, en effet, couramment de la bile pour enlever les taches de graisse sur les étoffes. L'action de la lipase biliaire est moins énergique que celle de la lipase pancréatique. Aussi les émulsions sont-elles moins stables que celles que forme le suc pancréatique.

Dans cette action les acides gras, mis en liberté, décomposent les sels biliaires : taurocholate et glycocholate de soude et s'unissent à leurs alcalis en donnant des savons qui, avec l'accès d'acide gras, favorisent l'émulsion.

On a aussi prétendu que la bile avait une action antiseptique ; car, en empêchant la bile de se déverser dans l'intestin, les matières fécales acquièrent, en quelque temps, une odeur infecte. En réalité, c'est qu'elles séjournent plus longtemps dans l'intestin par suite de l'absence de sels biliaires qui ont la propriété d'exciter les mouvements péristaltiques.

Pour que l'action lipolytique de la bile soit maxima, il faut une température de 35 à 45°. La réaction du milieu doit être également alcaline, car les acides biliaires, mis en liberté dans la saponification des graisses, entraveraient la réaction.

Certains sels, tels les carbonates et bicarbonates alcalins et alcalino-terreux, favorisent son action.

Les sels, à réaction acide, la retardent.

DEUXIEME PARTIE

Nous venons d'étudier rapidement, dans la première partie de notre thèse, les digestions pepsiques, pancréatiques et biliaires.

Nous allons, dans cette deuxième partie, décrire les méthodes que nous avons employées pour réaliser nos digestions et ensuite les contrôler.

Toutes nos digestions ont été faites « in vitro », c'est-à-dire en vase clos, avec des ferments appropriés et dans des conditions de température et de milieu se rapprochant le plus de la réalité.

Nous nous sommes inspiré, dans nos recherches, des précieux conseils de M. le professeur Barral et des ouvrages de MM. les professeurs Hugounenq et Morel.

Pour que nos résultats soient comparables, nous avons fait nos expériences dans des conditions rigoureusement identiques.

Nos *digestions pepsiques* ont été faites au moyen de pepsine extractive en paillettes de la maison Byla, dont nous avons d'abord vérifié le titre 100.

Pour nos *digestions pancréatiques*, nous nous sommes servis également de pancréatine Byla, sur laquelle nous avons effectué les 3 essais indiqués dans notre première

partie pour être certain qu'elle possédait bien les 3 propriétés demandées.

Comme substance albuminoïde, nous avons employé de la filandre et de la fibrine fraîche de sang de bœuf, à défaut de fibrine sèche de porc que nous n'avons pas pu nous procurer dans le commerce.

Et dans nos expériences, au lieu de nous servir simplement d'eau distillée, nous avons employé la solution physiologique de chlorure de sodium à 7 0/00, ce sel étant un des principaux constituants minéraux des sucs gastriques et pancréatiques.

Nos *digestions biliaires*, enfin, ont été faites au moyen de bile fraîche provenant de vésicules de porc. Nous avons choisi cette bile de préférence à celle de bœuf, car le porc est un animal omnivore, dont la bile se rapproche par conséquent le plus de celle de l'homme.

Comme matière grasse, nous avons employé de l'huile d'olives pure et, comme matière amylacée, de la fécule de pomme de terre.

Enfin nos expériences ont toutes été faites à la température constante de 37-38°, qui est celle du corps humain.

Nous avons pris soin également de nous procurer, en une seule fois, tous nos produits en quantité suffisante pour être certain d'avoir toujours des substances possédant le même titre et le même état de pureté.

Et afin qu'aucun germe étranger ne vienne contaminer les milieux digestifs, les Erlenmeyer, dont nous nous sommes servis, ont été stérilisés et fermés au moyen de bouchons stérilisés et percés de deux trous ; dans l'un passe un petit tube de verre garni de coton

hydrophile, dans l'autre est ajusté un tube recourbé qui sert à faire écouler le liquide, lorsqu'on fait un prélèvement, sans avoir à déboucher le flacon.

Et pourtant l'estomac humain est loin d'être aseptique !

Nous n'avons pas eu la prétention de prouver par ces expériences les phénomènes qui peuvent se passer dans l'estomac d'un être vivant en présence des médicaments considérés. Le tube digestif humain, en effet, a une vie propre, il est fait de muscles, de nerfs, de cellules et il s'y effectue des phénomènes physiologiques qui ne peuvent être reproduits dans une digestion artificielle.

Grâce aux contractions de l'estomac et du tube digestif, les aliments sont mélangés intimement avec les sucs incessamment sécrétés et renouvelés. De plus, les produits digérés, qui paralysent l'action de la diastase, disparaissent au fur et à mesure chez l'être vivant, soit par évacuation dans l'intestin, soit par absorption sur place et la diastase conserve son activité.

Les différents microbes qui pullulent dans notre tube digestif jouent aussi un rôle sur la digestion qui est loin d'être négligeable.

Nous avons voulu simplement rechercher dans cet ouvrage si les médicaments considérés accélèrent, retardent les effets des différents ferments digestifs, ou bien s'ils étaient sans action sur eux.

DIGESTION PEPSIQUE

Le milieu que nous avons choisi pour effectuer nos digestions pepsiques est ainsi constitué :

Pepsine extractive² en paillettes, titre 100 0 gr. 10.

Acide chlorhydrique dilué, 1 gr. 50.

Sérum physiologique à 7 0/00, 51 cm³.

Nous avons pesé ce mélange dans 8 Erlenmeyer dont un servait de témoin ; dans chacun des autres nous avons introduit respectivement 1 gramme de bromure de potassium, 2 grammes de chloral, 1 gramme d'hypnal, 1 gramme de sulfonal, 0 gr. 30 de véronal, 1 gramme de trional et 0 gr. 02 de chlorhydrate de morphine.

Pour apprécier le pouvoir digestif du suc gastrique, ainsi constitué en présence de nos médicaments hypnotiques, nous aurions pu employer le procédé de Mett qui consiste à mesurer la longueur d'un cylindre d'albumine qui a subi la dissolution dans un temps donné. Mais cette méthode n'est qu'approximative, la dissolution de l'albumine d'œuf étant très longue ; de plus, il peut y avoir des erreurs dues à la présence de bulles d'air réparties ça et là pendant la coction de l'albumine dans les tubes.

Aussi nous avons préféré avoir recours à d'autres procédés pour contrôler nos digestions :

1° Le procédé à la filandre de Léon Meunier, modifié par Sahli ;

2° Celui par les réactifs : acide azotique et réaction du Biuret qui permettent de se rendre compte du temps que mettent les différentes digestions pour s'effectuer ;

3° Le procédé de Sørensen avant et après élimination des albumines et albumoses ;

4° Un procédé à l'uréomètre que nous avons essayé, qui permettent de suivre les réactions protéolytiques par la titration des acides-aminés qui se trouvent en solution dans les différentes digestions au bout de 6, 12, 18 et 24 heures.

Nous allons exposer rapidement ces procédés que nous diviserons en chronométriques et quantitatifs.

METHODES CHRONOMETRIQUES

1° **Procédé à la filandre de Léon Meunier.** — Ce procédé, légèrement modifié par Sahli, consiste à mesurer le temps qui s'écoule entre le moment où on introduit une corde de filandre d'un calibre déterminé dans un milieu digestif et celui où elle est complètement digérée.

La filandre, comme le catgut, est retirée de l'intestin du mouton. Mais tandis que le catgut est constitué

par les couches muqueuses et sous-muqueuses comprenant un mélange hétérogène, et partant inégalement digestif, de tissu conjonctif, de fibres, de vaisseaux, de nerfs..., la filandre, au contraire, est fabriquée uniquement avec la couche musculaire. Elle est par conséquent plus homogène comme composition et également digestive.

La pharmacie Leclerc, 10, rue Vignon, à Paris, renommée pour ses objets de pansement, a bien voulu mettre gracieusement à notre disposition plusieurs mètres de corde de filandre pour effectuer nos essais.

Le mode opératoire que nous avons employé est le suivant :

Nous avons plongé plusieurs petites billes de verre dans une solution concentrée de bleu de méthylène et, après les avoir desséchées, les avons enveloppées dans une rondelle de caoutchouc très mince que nous avons ligaturée au moyen de corde de filandre n° 1. Les nouets, ainsi préparés, sont plongés dans les Erlenmeyer disposés comme il est dit plus haut. Le poids de la bille les maintient au fond des flacons et assure, par conséquent l'homogénéité digestive. Le tout est porté à l'étuve à 37°. La digestion pepsique s'effectuant peu à peu, à un moment donné la filandre est complètement digérée. le caoutchouc se déploie et la bille de verre, mise en contact avec le liquide, le colore en bleu. Si l'on a eu soin de noter le temps qui s'écoule entre le début de l'opération et l'apparition de la coloration bleue, on connaît ainsi la durée de la digestion pepsique en présence des médicaments considérés.

2° Procédé par les réactifs. — Dans ce procédé,

comme dans ceux qui vont suivre, la matière albuminoïde est constituée par 10 grammes de fibrine fraîche essorée, que l'on introduit dans les Erlenmeyer avant de les porter à l'étuve.

Le principe de ce procédé est le suivant :

Nous avons vu précédemment que, sous l'influence de la digestion, les matières albuminoïdes sont transformées d'abord en produits précipitables par certains réactifs tels que : acide acétique, azotique, acétate ferrique, ferrocyanure acétique, sulfate d'ammoniaque, réactif de Tanret... Ces produits sont, à leur tour, transformés en corps plus simples ne précipitant plus, par les mêmes réactifs, mais donnant encore la réaction du Biuret.

Enfin ceux de la période ultime ne donnent plus aucune des indications précédentes.

Nous basant sur ces faits, nous avons prélevé, à périodes fixes, à partir de la 20^e heure, une partie de notre digestat. Nous en avons filtré chaque fois 5 cm³ que nous avons traité après refroidissement complet, par 10 gouttes d'acide azotique pur, selon la méthode du Codex. Tant que le liquide contient des albuminoïdes non digérés, des protéoses primaires et secondaires, il se forme un précipité ou un louche.

A partir du moment où nous n'avons plus rien obtenu par l'acide azotique, nous avons eu recours à la réaction du Biuret. A cet effet, nous avons traité nos 5 cm³ de digestat, prélevés à périodes fixes, filtrés et refroidis, par 5 cm³ d'eau + V gouttes de lessive de soude + V gouttes de solution de sulfate de cuivre à 2 %. Nous avons obtenu une coloration rose violacée tirant

d'autant plus sur le violet que la digestion était moins avancée, c'est-à-dire que le digestat contenait davantage de peptones. Finalement, lorsque ces peptones ont été transformées en acides aminés, diamines, leucomaines... nous n'avons plus obtenu de coloration.

Nous avons pu ainsi nous rendre compte si les médicaments hypnotiques considérés accéléraient, ralentissaient les transformations, ou étaient sans action sur elles.

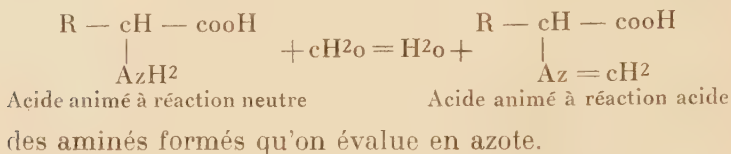
METHODES QUANTITATIVES

1° Procédé de Sôrensen avant élimination des albumines et albumoses. — Cette méthode, découverte assez récemment, est préconisée par M. le professeur Morel comme susceptible de donner des résultats suffisamment précis sur la marche de la digestion. Elle permet, dans un liquide digestif, de doser à n'importe quel moment la quantité d'acides aminés qui se trouvent en solution. Pour juger en effet de la valeur et de l'intensité d'une protéolyse, ce qu'il importe surtout de connaître, c'est la quantité des derniers termes formés qui s'y trouvent, constitués pour la majeure partie par des acides aminés.

Or, ces acides aminés, contenant des groupements alcalins — Az H^+ et acides — COOH , ont une réaction

neutre ou très légèrement acide, quelquefois même alcaline à la phtaléine suivant que l'un ou l'autre des groupements prédomine. Lorsqu'on ajoute de l'aldéhyde formique, on transforme les groupements aminés alcalins — Az H² en groupements méthylénés neutres = CH² et les groupes acides — coo H n'étant pas influencés, l'acidité augmente.

Il suffit par conséquent de doser, au moyen de soude N/10 l'acidité du liquide, après addition de formol, pour savoir, par un calcul fort simple, la quantité d'aci-



Le mode opératoire que nous avons employé est le suivant :

Au bout de 6, 12, 18 et 24 heures nous avons prélevé 10 cm³ de chacun des digestats que nous avons étendus avec 10 cm³ d'eau distillée. Nous avons ensuite ajouté 10 gouttes de solution alcoolique de phtaléine et de la soude N/10 jusqu'à légère coloration rose. Le liquide étant ainsi exactement neutralisé, nous lui avons ajouté 50 cm³ d'un mélange d'eau et de formol à parties égales que nous avons aussi exactement neutralisé et dont nous avons préparé plusieurs litres pour plus de précision. La coloration rose de la phtaléine disparaissant en présence du formol par suite de la présence des acides aminés, nous avons fait couler, goutte à goutte, de la soude N/10 contenue dans une burette graduée en dixièmes de centimètre cube jusqu'à réapparition de la

teinte rose et avons noté chaque fois le volume employé.

Soit Nc^3 ce volume. On le corrige en lui ajoutant un trentième de sa valeur, soit $0c^3$, 1 pour 3 centimètres cubes de solution N/10 de soude employés, ou plus simplement en ajoutant au coefficient de l'azote : 14, un trentième de sa valeur, soit 14,46.

Soit, d'autre part, V le volume total de chacun de nos digestats.

Pour avoir la quantité d'acides aminés exprimés en azote, on raisonne ainsi :

1 cm^3 de soude N/10 correspond à 0 gr. 001446 d'azote après correction.

Ncm^3 de soude N/10 correspond à 0 gr. 001446 $\times$ N.

Telle sera la quantité d'azote contenue dans nos 10 cm^3 de digestat prélevés. Dans 1 cm^3 il y en aura 10 fois moins.

Et dans le volume total V il y en aura V fois plus ou : $0,001446 \times N \times V : 10$.

L'opalescence des liquides gêne quelque peu pour percevoir la fin de la réaction. Aussi, pour plus de précision, nous avons fait chaque fois 3 essais et avons pris la moyenne de nos résultats.

1 bis. — **Procédé de Sørensen, après élimination des albumines et albumoses.** — Nous avons enfin essayé, pour compléter notre éducation personnelle, de séparer les albumines et albumoses par certains réactifs et de doser l'azote total des résidus par la méthode de Sørensen, afin de voir si nous obtiendrions sensiblement les mêmes résultats que précédemment.

Delezenne conseille d'éliminer d'abord les albumines

par coction, puis de saturer le filtrat par le sulfate de zinc pour séparer les albumoses.

Gautier conseille d'employer le sulfate d'ammoniaque pour précipiter les albumoses.

Ce dernier procédé ne pouvant être employé, à cause du sel ammoniacal qui aurait faussé les résultats en mettant en liberté de l'acide sulfurique sous l'influence du formol, nous nous sommes servi du procédé de Delezenne :

Au bout de 36 heures de digestion, nous avons porté à l'ébullition 20 cm³ de digestat pour coaguler l'albumine. Nous avons filtré, puis lavé soigneusement le filtre à l'eau bouillie. Le filtratum a été saturé de sulfate de zinc, préalablement vérifié exempt d'ammoniaque. Nous avons ensuite filtré et lavé le filtre à plusieurs reprises avec une solution saturée de sulfate de zinc.

Ce nouveau filtratum a été ensuite traité comme il a été dit dans l'exposé du procédé de Sørensen.

Les résultats obtenus, comme nous le verrons plus loin, sont peu différents de ceux obtenus par titration directe du liquide contenant en même temps les albumines et albumoses, ce qui semble démontrer que les groupements Az H^2 et Coo H existent surtout dans les termes ultimes de la digestion.

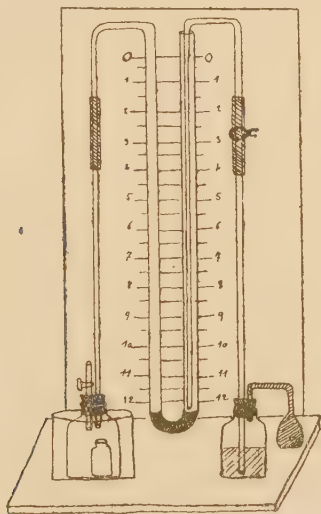
Mais, comme cette dernière méthode était fort longue et ne présentait pas, somme toute, un très grand intérêt, nous nous sommes borné à une seule série d'essais.

2^o Procédé à l'uréomètre. — La destruction de la

molécule albuminoïde sous l'influence des diastases tendant à la formation de corps contenant des groupements $Az H^2$, c'est-à-dire bâtis sur le type de l'urée, nous nous sommes demandé si les méthodes employées pour doser de petites quantités d'urée ne pouvaient pas être employées aussi pour suivre la marche d'une digestion d'après la quantité d'azote que libérerait un volume connu de digestat sous l'influence de l'hypobromite.

Ayant obtenu un dégagement gazeux par suite du mélange de 10 cm^3 de digestat, de lessive de soude et d'hypobromite, nous allons indiquer rapidement l'appareil que nous avons employé et le mode opératoire que nous avons suivi.

L'appareil est celui qui nous sert au laboratoire de l'hôpital Desgenettes pour le dosage de l'urée du sang.



Il se compose d'un tube en U de petit calibre dont une branche communique, par l'intermédiaire d'un rac-

cord en caoutchouc et d'une tubulure en verre, avec un flacon pourvu également d'un tube à robinet qui permet d'éviter l'augmentation de pression lorsqu'on adapte le bouchon. A l'intérieur est un flacon de petit calibre destiné à contenir l'hypobromite.

Dans l'autre branche du U plonge un tube de verre qui aboutit, grâce à un morceau de caoutchouc assez épais, muni d'une pince de Mohr, à un flacon contenant de l'eau colorée.

A l'aide d'une poire que porte également ce flacon on insuffle cette eau dans le tube en U jusqu'au repère fixe O, la pince de Mohr étant desserrée et le robinet du premier flacon ouvert. L'appareil est alors prêt à fonctionner. Pour cela :

On introduit dans le premier flacon 10 cm³ de digestat prélevés au bout de 6, 12, 18 et 24 heures. On ajoute 5 cm³ de lessive de soude et 25 cm³ d'eau. On remplit d'hypobromite de soude le petit flacon qui est à l'intérieur. On adapte le bouchon en ayant soin de bien essuyer auparavant le goulot du flacon et le bouchon en caoutchouc, de façon à éviter le glissement de ce dernier qui ferait varier la pression à l'intérieur de l'appareil et fausserait les résultats.

Le flacon est alors plongé pendant 5 minutes dans un récipient contenant de l'eau froide pour lui faire prendre une température constante. On ferme alors le robinet et on agite pour renverser l'hypobromite et favoriser le dégagement. L'azote dégagé produit une dénivellation de la colonne d'eau. On porte à nouveau le flacon dans l'eau froide pendant 2 minutes. Puis on desserre la pince de Mohr jusqu'à ce que les liquides

dans les deux branches du tube en U soient à la même pression, c'est-à-dire occupent le même niveau. On lit alors le volume d'azote dégagé.

Soit $N\text{cm}^3$ ce volume.

Soit d'autre part V , le volume total du digestat.

$N \times V : 10$ donnera la quantité d'azote qui serait dégagée par le digestat tout entier.

Si on veut traduire ces volumes en poids, on fait la même opération avec une solution titrée d'urée à 1 % dont on prend 1cm^3 qu'on introduit dans le même appareil. Soit N le volume d'azote dégagé. On raisonnera ainsi : 1 cm^3 de solution d'urée à 1 %, c'est-à-dire 0 gr. 01 d'urée renferme (60 étant le poids moléculaire de l'urée et 14 le poids atomique de l'azote) $28 \times 0,01 : 60 = 0\text{ gr. }00466$ d'azote. Donc :

$N\text{cm}^3$ sont occupés par 0 gr. 00466 d'azote,

1cm^3 sera occupé par $0,00466 : N$ d'azote,

$n\text{cm}^3$ seront occupés par $0,00466 \times n : N$.

Telle sera la quantité d'azote renfermée dans les 10 cm^3 de digestat considérés.

Dans le volume total V , il y en aura V fois plus ou : $0,00466 \times n \times V : N$.

Tel a été le mode opératoire que nous avons suivi.

Pour éviter des calculs, inutiles en quelque sorte, nous avons seulement exprimé nos résultats en Cm^3 d'azote dégagés.

Mais, pour certains digestats, tels que ceux contenant le chloral et l'hypnal, ce procédé n'a pu être employé. Ces corps, en effet, surtout le chloral, ont déjà une certaine tension de vapeur et, sous l'influence des alcalis, libèrent du chloroforme dont la tension de vapeur,

s'ajoutant à celle de l'azote, fausse les résultats.

DIGESTION PANCRÉATIQUE

Pour la digestion pancréatique, nous avons étudié successivement l'action protéolytique, amylolytique et lipolytique de la pancréatine en présence des médicaments considérés.

Action protéolytique. — La composition du suc pancréatique artificiel que nous avons préparé est la suivante :

Pancréatine, 0 gr. 20.

Sérum physiologique à 7 0/00, 52 cm³.

Comme matière albuminoïde, nous avons également employé de la filandre pour le premier essai chromé-
trique et 10 grammes de fibrine fraîche essorée pour les autres essais.

Les méthodes employées pour la vérification de la digestion pancréatique étant les mêmes que celles de la digestion pepsique, nous n'y reviendrons pas.

Action amylolytique. — Nos essais sur la fonction amylolytique de la pancréatine ont été faits de la façon suivante, selon les indications du Codex :

Pancréatine, 0 gr. 05.

Fécule d'amidon lavée et desséchée à 38° : 5 gr.

Eau (q. s. p.), 100 cm³.

Nous avons d'abord préparé l'empois dans nos Erlenmeyer, car l'amidon cru n'est saccharifié que très lentement par le ferment qui ne peut agir sur le grain d'amidon qu'en traversant son enveloppe de cellulose. Après refroidissement complet, nous avons ajouté dans chacun la pancréatine et les produits à étudier.

Après 2, 6, 12 et 18 heures de séjour à l'étuve à 37°, nous avons dosé le sucre réducteur formé dans chacun de nos digestats, au moyen de liqueur de Fehling, en deux solutions séparées, telle que nous l'avons au laboratoire de Desgenettes, en nous servant du procédé de Causs-Bonans.

Nous avons noté le volume V de chaque digestat. Puis nous avons prélevé 10 cm³ de chaque liqueur que nous avons étendus avec 10 cm³ d'eau. Le liquide ainsi obtenu est filtré et versé dans une burette graduée en dixièmes de centimètres cubes.

D'autre part, dans un ballon à fond rond, nous avons mesuré :

Liqueur de Fehling (solution A).....	10 cm ³
Liquueur de Fehling (solution B).....	10 cm ³
Solution de ferrocyanure de potassium à 2 gr. 50 %.....	5 cm ³

Le titre de cette solution est T^m, c'est-à-dire que pour produire la coloration jaune, puis brune, indiquant la fin de la réaction, il faut ajouter un volume de solution de glucose contenant 0 gr. 044 de glucose anhydre en opérant goutte à goutte et à l'ébullition.

Soit n^{cm^3} le volume de digestat nécessaire pour produire la coloration brune des 25 cm³ de solution précédente. Nous dirons :

$n\text{cm}^3$ de digestat renferment 0 gr. 044 de glucose,

1cm^3 de digestat renferme 0,044 : n

$V\text{cm}^3$ en renfermerait $0,044 \times V : n$.

Mais comme le digestat a été étendu de son volume d'eau, il faudra multiplier le résultat final par 2.

Pour certains produits, tels le chloral et l'hypnal qui réduisent légèrement la liqueur de Fehling, nous avons fait deux catégories d'essais : les uns en présence du ferment et les autres sans ferment. Nous avons noté le nombre de Cm^3 de solution nécessaires pour amener la coloration brune dans les deux cas. Par différence, nous avons obtenu le nombre de Cm^3 qui aurait été nécessaire en l'absence de toute réduction par les médicaments eux-mêmes.

Action lipolytique. — Le suc digestif artificiel que nous avons préparé pour effectuer nos digestions en présence des matières grasses est le suivant :

Pancréatine, 0 gr. 20.

Huile d'œillettes, XXX gouttes.

Solution de carbonate de soude à 1 %, 50 cm^3 .

Nous avons ajouté du carbonate de soude parce que notre huile était légèrement acide et que nous avons déjà remarqué dans l'essai de la pepsine par le procédé Byla que l'émulsion était beaucoup plus stable en milieu légèrement alcalin qu'en milieu neutre.

De plus, nous avons pensé que le carbonate de soude, en transformant en savons alcalins solubles les acides gras insolubles mis en liberté pendant la saponification, favoriserait la transformation, les acides gras modifiant la réaction du milieu et de plus formant un enduit protecteur autour des corps gras.

Nous avons employé le carbonate de soude, de préférence aux carbonates alcalino-terreux, parce qu'il a sur eux l'avantage de se répartir uniformément dans toute la masse et de donner des savons solubles.

Nous avons rejeté l'emploi des alcalis libres : potasse et soude qui, eux, saponifient directement les corps gras, sans addition de pancréatine.

Et afin de prouver l'utilité du carbonate de soude dans cette digestion, nous avons pris deux flacons témoins dont l'un était additionné de carbonate de soude, l'autre n'en contenait pas. Nous verrons plus loin que les résultats obtenus sont assez différents. Et pour démontrer que ce n'est pas le carbonate de soude seul qui produit la saponification, nous avons fait également un essai en présence d'huile et de carbonate de soude, sans addition de ferment. Il ne s'est produit aucune transformation.

Voici le principe de la méthode que nous avons employée pour vérifier notre digestion des matières grasses.

Nous avons d'abord dosé l'acidité de notre huile en opérant dans les mêmes conditions que pour le dosage ultérieur des acides gras des savons formés pendant la transformation. Mais comme dans ces opérations le chloroforme employé comme dissolvant des acides gras produit toujours avec l'eau une émulsion fort longue à détruire, nous avons recueilli chaque fois la moitié seulement du chloroforme employé dans nos opérations. Car cette première moitié s'éclaircit assez rapidement par le repos et il est facile de lui enlever l'eau qu'elle contient encore par filtration à travers un morceau de

coton hydrophile. On peut estimer, en effet, que si on emploie primitivement 20 cm³ de chloroforme, les 40 cm³ recueillis après mélange contiendront sensiblement la moitié des acides gras dissous. Ce que nous cherchons, en effet, à obtenir, ce n'est pas tant des résultats absolus que des résultats comparatifs, et cela en opérant dans les mêmes conditions.

De plus, pour titrer nos acides gras en solution chloroformique, nous avons préféré employer la soude alcoolique N/10, de préférence à la soude aqueuse N/10 qui, elle, ne se mélange pas au chloroforme et produit une émulsion qui masque la fin de la réaction.

Enfin, ayant remarqué que par l'addition de phtaléine en solution alcoolique au chloroforme, toute la phtaléine précipite, nous avons fait une solution chloroformo-alcoolique de phtaléine qui ne précipite plus lorsqu'on l'ajoute au chloroforme.

Ces préliminaires exposés, voici comment nous avons opéré :

Dans une boule à décantation de 150 cm³ environ, introduire dans l'ordre suivant :

Solution de carbonate de soude à 1 %...	50 cm ³
Huile d'œillettes	XXX gouttes
Eau distillée	50 cm ³
Chloroforme	20 cm ³
Acide chlorhydrique au 1/2.....	40 cm ³

Agiter. Les acides gras de l'huile se dissolvent dans le chloroforme à l'exclusion de l'acide chlorhydrique demeuré libre et des autres sels. Laisser déposer le chloroforme. Filtrer ce qui est clair à travers un tampon de coton. Prélever 40 cm³ de filtratum et tirer l'acidité.

en présence de V gouttes de phtaléine préparée comme il est dit plus haut, en se servant de soude alcoolique N/10. Soit Ncm³ employés.

N × 0 gr. 0282 donne en acide oléique la quantité d'acides libres renfermés dans XXX gouttes d'huile. quantité qu'il est facile de soustraire du poids trouvé dans les dosages ultérieurs, la différence représentant le poids des acides gras provenant de la saponification.

Opérer de la même façon pour doser les acides gras mis en liberté pendant les différentes digestions :

Verser le digestat dans la boule à décantation. Rincer le ballon à deux reprises avec, chaque fois, 25 cm³ d'eau distillée qu'on ajoute au digestat. Verser successivement les 20 cm³ de chloroforme et l'acide chlorhydrique pour mettre en liberté les acides gras des savons formés et doser ces acides gras comme précédemment.

Nota. — Il faut avoir soin d'ajouter le chloroforme avant de verser l'acide, car le chloroforme, modifiant la tension superficielle, empêche le liquide de mousser et de déborder de la boule à décantation lors de la décomposition du carbonate.

DIGESTION BILIAIRE

La digestion biliaire étant principalement, ainsi qu'il a été dit, une action lipolytique, c'est à ce seul point de vue que nous l'avons étudiée.

Le milieu digestif que nous avons employé offrait la composition suivante :

Bile fraîche	20 cm ³
Huile d'œillettes	XXX gouttes
Eau distillée.....	30 cm ³

La bile ayant une réaction alcaline, nous n'avons pas ajouté de carbonate de soude. Nous avons dosé d'abord les acides gras libres de l'huile, ainsi que les acides gras combinés existant dans nos 20 cm³ de bile et qui, se trouvant mis en liberté par action ultérieure de l'acide chlorhydrique, fausseraient les résultats en se dissolvant dans le chloroforme.

Nous avons ensuite dosé les acides gras formés au bout de 12, 18, 24 et 36 heures de digestion en opérant dans les mêmes conditions que pour l'action lipolytique de la pancréatine. Et, de l'acidité totale trouvée après digestion, nous avons déduit la somme des poids des acides gras de la bile et de l'huile.

TROISIEME PARTIE

Cette troisième partie est consacrée, ainsi que nous l'avions annoncé au début de cet ouvrage, à l'exposé des résultats obtenus au cours de nos expériences.

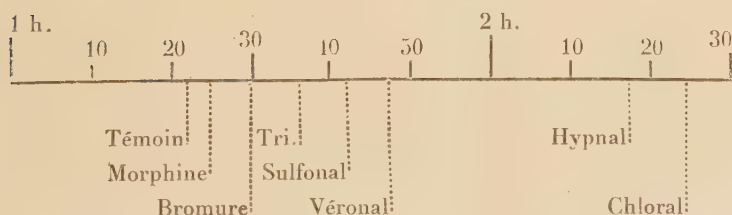
Nous avons fait chaque fois trois catégories d'essais pour avoir plus d'exactitude. Mais, pour simplifier, nous exposons ici seulement la moyenne des chiffres obtenus.

Et, pour avoir des tableaux plus clairs et plus lisibles, nous présentons nos résultats sous forme de graphiques. Il est ainsi beaucoup plus facile d'établir des comparaisons entre les différentes digestions.

VÉRIFICATION DE LA DIGESTION PEPSIQUE

A. — METHODES CHRONOMETRIQUES

1° Procédé à la filandre.



D'après le temps nécessaire à la digestion de la filan-

dre, en présence des médicaments considérés, nous pouvons conclure que :

Le bromure de potassium et la morphine sont à peu près indifférents ;

Le trional, sulfonal et véronal retardent légèrement la digestion ;

Quant à l'hypnal, et surtout le chloral, ils la ralentissent d'une façon sensible, puisque ce retard atteint près d'une heure pour le chloral.

2^o Procédé aux réactifs.

RÉACTION DE L'ACIDE AZOÏQUE									RÉACTION DU BIURET								
Heures	Témoïn	Morphine	Bromure	Trional	Sulfonal	Véronal	Hypnal	Chloral	Heures	Témoïn	Morphine	Bromure	Trional	Sulfonal	Véronal	Hypnal	Chloral
20	P	P	P	P	P	P	P	P	80	P	P	P	P	P	P	P	P
22	..	..	..	..	..	..	..	..	100	..	..	..	..	..	..	..	..
24	..	..	..	..	..	..	..	..	120	..	..	..	..	..	..	..	..
26	..	..	..	..	..	..	..	..	130	..	..	..	..	..	..	..	..
28	..	..	..	..	..	..	..	..	135	LP	LP	..	..	..	..	..	..
30	..	..	..	..	..	..	..	..	140	..	..	..	LP	LP	..	..	..
31	LP	LP	..	..	..	..	..	..	5	..	..	..	..	..	..	..	..
5	..	..	LP	..	..	..	..	..	141	..	..	..	..	..	..	..	..
32	..	..	..	LP	LP	..	..	..	5	..	..	..	..	..	..	..	..
5	..	..	..	..	..	..	..	..	142	N	N	..	..	..	..	..	..
33	..	..	..	..	..	LP	..	..	5	..	..	..	..	..	..	..	..
5	..	..	..	..	..	..	..	..	143	..	..	..	..	..	..	..	..
34	..	..	..	..	..	..	..	..	5	..	..	N	..	..	..	..	..
5	..	..	..	..	..	..	..	..	144	..	..	..	..	N	..	..	..
35	..	..	..	..	..	..	..	..	5	..	..	..	..	..	..	..	..
5	..	..	..	..	..	..	..	..	145	..	..	..	N	..	..	..	..
36	..	..	..	..	..	..	LP	LP	5	..	..	..	..	..	..	..	..
5	..	..	..	..	..	..	..	..	146	..	..	..	..	..	..	..	..
37	N	..	..	..	..	..	..	..	5	..	..	..	..	N	..	..	..
5	..	N	N	..	..	..	..	..	147	..	..	..	..	..	..	..	..
38	..	..	..	..	..	..	..	..	5	..	..	..	..	..	..	..	..
5	..	..	..	..	..	..	..	..	148	..	..	..	..	..	..	..	..
39	..	..	..	N	..	..	..	..	5	..	..	..	..	..	..	..	..
5	..	..	..	..	N	..	..	..	149	..	..	..	..	..	..	..	..
40	..	..	..	..	..	N	..	..	5	..	..	..	..	..	..	..	..
5	..	..	..	..	..	..	..	..	150	..	..	..	..	..	..	..	..
41	..	..	..	..	..	..	..	..	160	..	..	..	..	..	..	..	..
5	..	..	..	..	..	..	..	..	170	..	..	..	..	..	..	..	..
42	..	..	..	..	..	..	N	..	180	..	..	..	..	..	..	..	..
5	..	..	..	..	..	..	..	..									
43	..	..	..	..	..	..	..	N									

P = Réaction positive ; L. P. = Réact. légèrement positive ; N = Réaction négative.

Comme dans les essais précédents, nous voyons que :

L'action du bromure de potassium et celle de la morphine sont à peu près négligeables ;

Le trional, sulfonal et surtout le véronal ont une tendance plus marquée à retarder la digestion.

Quant à l'hypnal et au chloral, ils la retardent franchement, puisque la réaction du Biuret reste toujours positive, même après 180 heures de digestion.

B. — METHODES QUANTITATIVES

1° Procédé de Sôrensen sans élimination des albumines et albumoses.

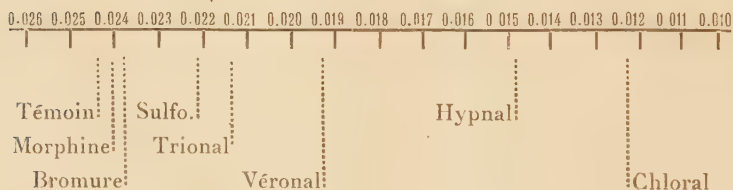
Dosage de l'azote des acides aminés fournis par la digestion
de 10 grammes de fibrine fraîche essorée.

POIDS D'AZ. EN GRAM.	DURÉE EN HEURES DE LA DIGESTION			
	6	12	18	24
0.026				-Témoin
0.025				-Morph. Brom.
0.024			-Témoin -Morphine	
0.023			-Bromure	-Trional -Sulfonal
0.022		-Témoin -Morphine -Bromure		
0.021			-Sulfon. Trion.	
0.020		-Sulfonal	-Véronal	-Véronal
0.019	-Témoin -Morph. Brom.	-Trional		
0.018		-Véronal		
0.017	-Sulfonal			-Hypnal
0.016	-Trional			
0.015	-Véronal		-Hypnal	
0.014				-Chloral
0.013				
0.012		-Hypnal	-Chloral	
0.011		-Chloral		
0.010	-Hypnal			
0.009	-Chloral			
0.008				

Comme on le voit d'après le tableau précédent, la digestion pepsique est ralentie par tous les médicaments étudiés, à l'exception du bromure de potassium et de la morphine, qui ont une action presque insignifiante.

L'action retardatrice augmente en allant du sulfonal au véronal. Mais l'hypnal et surtout le chloral ralentissent particulièrement la fonction protéolytique de la pepsine, puisque la quantité d'acides aminés formés dans le digestat le contenant atteint à peine la moitié de ceux formés dans le digestat témoin.

1 bis. — **Procédé de Sørensen** par dosage de l'azote des acides aminés formés au bout de 24 heures de digestion, après élimination des albumines et albumoses.



Comme on le voit, ces résultats diffèrent très peu de ceux obtenus par la méthode directe de Sørensen. Ils sont cependant légèrement inférieurs, ce qui semblerait indiquer que certains acides aminés auraient été précipités en même temps que nos albumines et albumoses.

2^o **Procédé à l'uréomètre.** — Mesure du volume d'azote libéré par 10 cm³ de digestat traités par 5 cm³ de lessive de soude et 10 cm³ d'hypobromite.

NOMB. DE C ³ D'AZ. DÉGAG.	DURÉE EN HEURES DE LA DIGESTION			
	6	12	18	24
15				-Témoin
14.5				-Morphine
14				-Bromure
13.5				-Trional
13				-Sulfonal
12.5			-Témoin -Morphine	-Véronal
12		-Témoin.Morp. -Bromure	-Bromure	
11.5			-Trional -Sulfonal	
11		-Trional.Sulfo.	-Véronal	
10.5	-Témoin			
	-Morph. Brom.	-Véronal		
10	-Trional			
	-Sulfonal			
9.5	-Véronal			
9				

Nota. — Ce procédé n'a pu être employé pour le chloral et l'hypnal qui, sous l'influence de la soude et de l'hypobromite, dégagent en même temps du chloroforme dont la tension de vapeur s'ajoute à celle de l'azote et fausse les résultats.

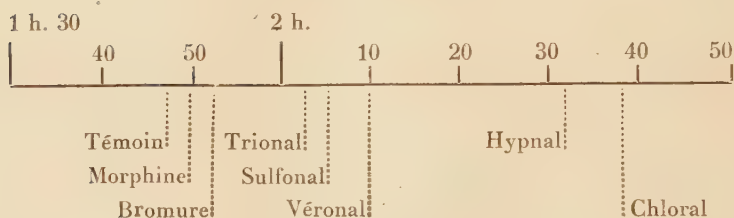
De toute cette catégorie d'essais nous pouvons donc conclure que les médicaments étudiés, à l'exception de la morphine et du bromure de potassium, retardent la digestion pepsique.

Vérification de la Digestion pancréatique

I. Fonction protéolytique

A. — METHODES CHRONOMETRIQUES

1° Procédé à la filandre.



Nous remarquons d'abord que la digestion de la filandre est légèrement plus lente en milieu pancréatique qu'en milieu pepsique.

Mais les essais suivants vont nous montrer que si l'action protéolytique de la pancréatine est plus lente que celle de la pepsine quand il s'agit de la décomposition des albuminoïdes en peptones, elle devient plus rapide et plus complète à partir de ce moment et les peptones sont rapidement transformées en acides aminés.

Quoiqu'il en soit, la digestion pancréatique, du moins en ce qui concerne sa fonction protéolytique, paraît encore retardée par les médicaments hypnotiques.

2° Procédé aux réactifs.

RÉACTION DE L'ACIDE AZOTIQUE									RÉACTION DU BIURET								
Heures	Ténoïn	Morphine	Bromure	Trional	Sulfonal	Véronal	Hypnal	Chloral	Heures	Ténoïn	Morphine	Bromure	Trional	Sulfonal	Véronal	Hypnal	Chloral
21	P	P	P	P	P	P	P	P	80	P	P	P	P	P	P	P	P
26	..	..	..	..	..	..	..	..	86	..	..	..	..	..	..	..	..
28	..	..	..	..	..	..	..	..	88	..	..	..	..	..	..	..	..
30	..	..	..	..	..	..	..	..	90	LP	LP	LP	..	..	..	..	..
32	..	..	..	..	..	..	..	..	5	..	..	..	LP	LP	LP	..	..
34	..	..	..	..	..	..	..	..	91	..	..	..	..	..	..	..	..
36	LP	LP	LP	..	..	..	..	..	5	..	..	..	..	..	..	..	..
5	..	..	..	..	..	..	..	..	92	..	..	..	..	..	..	..	..
37	..	..	..	LP	..	LP	..	..	5	..	..	..	..	..	..	..	..
5	..	..	..	..	..	..	..	..	93	N	N	N	..	..	..	..	..
38	..	..	..	..	LP	..	..	..	5	..	..	..	..	..	..	..	..
5	..	..	..	..	..	..	..	..	94	..	..	..	N	..	..	..	..
39	..	..	..	..	..	..	..	..	5	..	..	..	..	N	..	..	..
5	..	..	..	..	..	..	..	..	95	..	..	..	..	..	N	..	..
40	..	..	..	..	..	..	LP	LP	5	..	..	..	..	..	..	..	..
5	..	..	..	..	..	..	..	..	96	..	..	..	..	..	..	..	..
41	..	..	..	..	..	..	..	..	5	..	..	..	..	..	..	..	..
5	..	..	..	..	..	..	..	..	97	..	..	..	..	..	..	..	..
42	N	N	..	..	..	..	..	..	5	..	..	..	..	..	..	..	..
5	..	..	..	..	..	..	..	..	98	..	..	..	..	..	..	..	..
43	..	..	N	..	..	..	..	..	5	..	..	..	..	..	..	..	..
5	..	..	..	..	..	..	..	..	99	..	..	..	..	..	..	..	..
44	..	..	..	N	N	..	..	..	5	..	..	..	..	..	..	..	..
5	..	..	..	..	..	..	..	..	100	..	..	..	..	..	..	..	..
45	..	..	..	..	..	..	..	..	5	..	..	..	..	..	..	..	..
5	..	..	..	..	..	..	..	..	101	..	..	..	..	..	..	..	..
46	..	..	..	..	..	N	..	..	5	..	..	..	..	..	..	..	..
5	..	..	..	..	..	..	..	..	102	..	..	..	..	..	..	..	..
47	..	..	..	..	..	..	..	..	5	..	..	..	..	..	..	..	..
5	..	..	..	..	..	..	..	..	103	..	..	..	..	..	..	..	..
48	..	..	..	..	..	..	..	..	5	..	..	..	..	..	..	..	..
5	..	..	..	..	..	..	N	..	104	..	..	..	..	..	..	..	..
49	..	..	..	..	..	..	..	..	5	..	..	..	..	..	..	..	..
5	..	..	..	..	..	..	..	..	105	..	..	..	..	..	..	..	..
50	..	..	..	..	..	..	..	..	5	..	..	..	..	..	..	..	..
5	..	..	..	..	..	..	..	..	106	..	..	..	..	..	..	..	..
51	..	..	..	..	..	..	..	N	5	..	..	..	..	..	..	..	..
									107	..	..	..	..	..	..	..	..
									5	..	..	..	..	..	..	..	..
									108	..	..	..	..	..	..	..	..

P = Réaction positive ; L. P. = Réaction légèrement positive ; N = Réaction négative.

Nous voyons que dans la digestion pancréatique la décomposition de la fibrine en produits non précipitables par l'acide azotique est retardée de :

1 heure par le bromure de potassium ;

2 heures par le trional et le sulfonal ;

4 heures par le véronal ;

6 heures 1/2 par l'hypnal ;

9 heures par le chloral.

Quant à la transformation des peptones en acides aminés, elle est seulement très peu influencée par la plupart des médicaments étudiés, à l'exception du chloral et de l'hypnal qui semblent la paralyser, puisque les deux digestats, qui renferment ces médicaments, donnent encore la réaction du Biuret même au bout de 108 heures.

B. — METHODES QUANTITATIVES.

1^o Procédé de Sôrensen.

Dosage de l'azote des acides aminés fournis par la digestion de 10 grammes de fibrine fraîche essorée.

POIDS D'AZ. EN GRAM	DURÉE EN HEURES DE LA DIGESTION			
	12	18	24	36
0.15				-Témoin.Morp.
0.14				-Bromure
0.13			-Témoin.Morp. -Bromure	
0.12				-Trional -Sulfonal
0.11			-Trional. Sulf.	
0.10		-Témoin -Morphine -Bromure		-Véronal
0.09			-Véronal	
0.08		Sulfonal		
	-Témoin.Morp.	-Trional		
	-Bromure			
0.07		-Véronal.		
	-Trional. Sulf.			
0.06	-Véronal	-Hypnal	-Hypnal	-Hypnal
0.05		-Chloral	-Chloral	-Chloral
	-Hypnal. -Chloral.			
0.04				
0.03				

Nous remarquons d'abord que le poids d'azote est plus élevé que dans les expériences précédentes, ce qui prouve que la quantité d'acides aminés formés est

plus grande dans les digestats pancréatiques que dans les digestats pepsiques.

De plus, ce poids d'azote croît régulièrement, sauf à partir de la 24^e heure pour l'hypnal et le chloral qui paraissent avoir interrompu la digestion.

En effet, alors que les flacons renfermant les autres digestats ont pris une légère coloration grisâtre et dégagent une faible odeur d'hydrogène sulfuré, ceux renfermant l'hypnal et le chloral n'ont pas changé de coloration et ne laissent percevoir aucune odeur.

2° Procédé à l'uréomètre.

Mesure du volume d'azote libéré par 10 cm³ de digestat traités par 5 cm³ de lessive de soude et 10 cm³ d'hypobromite.

NOMB. DE C ³ D'ARDI- GAGÉS	DURÉE EN HEURES DE LA DIGESTION			
	12	18	24	36
24				
23				-Témoin
22				-Morphine
21				-Bromure
20				-Sulfon. Trional
19			-Témoin	
18			-Morphine	
			-Bromure	
			-Sulfonal	-Véronal.
			-Trional	
17				
16			-Véronal	
15				
14		-Témoin, Morp.		
13		Bromure		
12		-Trional. Sulf.		
11		-Véronal		
	-Tém., Mor., Br.			
	-Trional			
	-Sulfonal			
10	Véronal			
9				

Nota. — L'hypnal et le chloral, pour les raisons que nous avons déjà signalées, n'ont pu être traités par ce procédé.

Nous pouvons donc conclure que la fonction protéolytique de la pancréatine est retardée par la plupart des médicaments hypnotiques étudiés.

II. Fonctions amylolytique

Dosage des sucres réducteurs, exprimés en glucose, fournis par la digestion de 100 grammes d'empois d'amidon préparés avec 5 grammes de fécule.

POIDS DE GLUC. FOURNI	DURÉE EN HEURES DE LA DIGESTION			
	2	6	12	18
2 gr.				-Hypnal -Chloral
1.90				-Véron.Sulfon
1.80			-Chloral	
1.70			-Hypnal	-Bromure -Morphine -Témoin
		-Hypnal.Chlor.	-Sulfonal -Véronal	
1.60		-Sulfonal		-Trional
1.50		-Véronal. -Brom.Trional.	-Bromure -Morphine -Témoin	
1.40	-Chloral -Hypnal -Bromure	-Témoin.Morp.	-Trional	
1.30	-Sulfon Véron. -Trional. -Témoin.Morp.			
1.20				
1.10				
1 gr.				

Les médicaments hypnotiques étudiés ont donc une action accélératrice à peu près générale sur la fonction amylolytique de la pancréatine.

La morphine en a peu ou point ;

Le bromure l'augmente très légèrement ;

Le trional l'augmente pendant les premières heures et la ralentit ensuite faiblement.

III. Fonction lipolytique ou stéatolytique

Dosage des acides gras libres provenant de la digestion de XXX gouttes d'huile renfermant 0 gr. 0022 d'acides libres exprimés en acide oléique (chiffre que nous déduisons chaque fois de nos résultats) :

POIDS DES ACIDES GRAS	DURÉE EN HEURES DE LA DIGESTION			
	12	18	24	36
0.40				-Hypnal.Chlor.
0.30				-Sulfonal -Trional -Bromure -Témoin-Morp. -Véronal
		-Chlor. Hypnal	-Chloral -Hypnal	
	-Chloral	-Sulfonal	-Trion. Sulfon.	
0.20	-Hypnal	-Trional	-Témoin.Morp. -Bromure -Véronal	
	-Trion. Sulfon.	-Témoin.Morp.		
	-Bromure	-Bromure		
	-Témoin.Morp.	-Véronal		
	-Véronal			
0.10				-Témoin sans $\text{CC}^3 \text{Na}^2$
0.08		-Témoin sans $\text{CO}^3 \text{Na}^2$	-Témoin sans $\text{CO}^3 \text{Na}^2$	
0.06	-Témoin sans $\text{CO}^3 \text{Na}^2$			
0.04				
0.002	-Témoin + $\text{CO}^3 \text{Na}^2$ s. pancr.	-Témoin + $\text{CO}^3 \text{Na}^2$ s. pancr.	-Témoin + $\text{CO}^3 \text{Na}^2$ s. pancr.	-Témoin + $\text{CO}^3 \text{Na}^2$ s. pancr.

Ce tableau nous indique que le carbonate de soude, sans addition de pancréatine, ne saponifie pas la moins

dre parcelle d'huile. Il nous indique aussi que la digestion pancréatique est favorisée par l'addition de petites quantités de carbonate de soude.

Enfin, il nous montre que les médicaments considérés favorisent d'une façon générale la fonction lipolytique de la pancréatine.

La morphine est à peu près sans effet;

Le bromure de potassium retarde légèrement cette fonction pendant la 18^e heure et, ensuite, l'accélère quelque peu ;

Le véronal la retarde ;

Le trional et sulforal l'augmentent ; l'hypnal et le chloral ont une action accélératrice encore plus marquée.

Vérification de la digestion biliaire.

Dosage des acides gras libres provenant de la digestion de XXX gouttes d'huile (renfermant 0 gr. 002 d'acides libres), en présence de 20 cm³ de bile (renfermant 0 gr. 031 d'acides libres). La somme de ces chiffres est déduite chaque fois de nos résultats trouvés après digestion :

POIDS DES ACIDES GRAS	DURÉE EN HEURES DE LA DIGESTION			
	12	18	24	36
0.20				
0.10				
0.09				
0.08				-Hypnal -Chloral
0.07			-Hypnal -Chloral	-Sulfon. Trion. -Tém. Mor. Bro.
0.06			-Sulfonal -Trional -Témoin. Morp.	-Véronal
0.05		-Chloral -Hypnal -Trion. Sulfon.	-Brom. Véron.	
0.04		-Témoin -Morp. Véronal		
0.03	-Hypnal. Chlor. -Sulfon. Trional -Véronal	-Bromure		
0.02	-Témoin. Morp. -Bromure			
0.01				

A priori nous remarquons que l'action lipolytique

biliaire est bien moins énergique que celle de la pancréatine.

Des résultats obtenus, nous déduisons aussi que les hypnotiques considérés accélèrent quelque peu la digestion biliaire.

La morphine, comme dans les essais précédents, est sans action ;

Le bromure de potassium et le véronal la retardent très légèrement ;

L'hypnal et le chloral paraissent avoir une action accélératrice à peu près égale.

CONCLUSIONS

I. — Les différentes digestion sont plus ou moins influencées par les médicaments hypnotiques étudiés :

- 1° *La digestion pepsique* est retardée ;
- 2° *La digestion pancréatique* est aussi ralentie quant à sa fonction protéolytique ; les fonctions amylolytiques et lipolytiques sont, au contraire, accélérées ;
- 3° *La digestion biliaire* est, en général, faiblement accrue.

II. — Nous avons vu, en effet, que :

Le *bromure de potassium* et la *morphine*, aux doses thérapeutiques, ont une action à peu près nulle sur les phénomènes chimiques de la digestion ;

Le *chloral* retarde sensiblement et même semble paralyser les fonctions protéolytiques de la pepsine et de la *pancréatine* ; il accélère, au contraire, l'action amylolytique de la *pancréatine* et son action lipolytique, ainsi que celle de la bile ;

L'*hypnal* produit les mêmes effets que le *chloral*, mais à un degré plus faible ;

Le *sulfonal*, le *trional* et le *véronal* n'ont pas entre eux de différences bien marquées au point de vue de leur influence sur les différentes digestions : ils sont aussi retardateurs des fonctions protéolytiques, le *véronal*

plus particulièrement. Ils accélèrent quelque peu les actions amylolytiques et lipolytiques de la pancréatine et ont peu ou point d'action sur la digestion biliaire.

III. — Donc, quand on fera usage des médicaments hypnotiques étudiés il faudra, si l'on veut éviter des troubles digestifs qui pourraient nuire à leur efficacité, se conformer aux principes suivants :

1° Ne jamais prendre ces médicaments hypnotiques immédiatement avant, pendant ou aussitôt après un repas constitué par des matières albuminoïdes, telles que : viandes, œufs... ;

2° Les prendre quelques heures avant ou quelques heures après les repas pour qu'ils n'entravent pas la digestion. Ou mieux encore ces médicaments seront ingérés au cours d'un repas à base de féculents ou de matières grasses : pain, beurre, lait, fromage.

Il y a exception, bien entendu, pour le bromure de potassium et la morphine, qui, comme nous l'avons vu, paraissent n'avoir aucune influence néfaste, aux doses habituelles, sur les phénomènes chimiques de la digestion.

Le Président de la thèse,

Vu :

L. HUGOUNENQ.

P^r le Doyen, l'Assesseur,

JEAN LEPINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 21 février 1920.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

- BARRAL. — Précis d'analyses biologiques, chimiques et pathologiques, 1909.
- BATELLI. — Influence des médicaments sur les mouvements de l'estomac, 1896.
- BEHAL et CHOAY. — Société de Pharmacie de Paris, 2 mai 1894.
- BYLA et DELAUNAY. — Les produits biologiques médicinaux, 1912.
- CROLAS et MOREAU. — Précis de pharmacie chimique, 1908.
- DOUVAULT. — L'officine pharmaceutique, 1908.
- FRÄNKEL. — Maladies de l'estomac, 1900.
- FRÉMONT. — Action de quelques médicaments sur l'estomac (*Journal des connaissances médicales*, 11 avril 1898).
- GUIART et GRUMBERT. — Précis de diagnostic chimique, microscopique et parasitologique, 1906.
- GUINARD. — Action de l'acide lactique sur la digestion stomacale, Paris, 1896.
- HAAN. — Action de l'alcool sur l'estomac (*Société de Biologie*, 14 décembre 1895).
- HAYEM et WINTER. — Le chymisme stomacal.
- HÉDON. — Précis de physiologie.
- HUGOUNENQ. — Précis de chimie physiologique et pathologique, 1903.
- Recherches nouvelles sur les vins (*Thèse Pharmacie*, Paris, 1891).
- MAUQUAT. — Traité de Thérapeutique, 1897.
- MATHIEU. — Recherches sur la digestion stomacale (*Revue de Médecines*, août 1893).
- MEUNIER. — De la mesure clinique de l'activité digestive de l'estomac. Procédé à la filandre et à la perle d'éther (*Bullet. des sciences pharmacologiques*, mai-juin 1918).
- MOREL. — Précis de technique chimique, 1909.
- PICOT. — *Thèse de Pharmacie*, Lyon, 1919.

- PAULOWSKY. — Influence des boissons spiritueuses sur la digestion pepsique (*Journal de physiologie et de pathologie générales*, p. 310).
- PERRAUD. — *Thèse de Pharmacie*, Lyon, 1898.
- POUCHET. — Leçons de pharmacodynamie et de matière médicale, 1900.
- RENARD. — Action de certains médicaments sur la motricité stomacale, Paris, 1904.
- ROGER. — Congrès international de physiologie, Bâle, 1889.
- SIGAUD. — *Traité de la digestion et du régime alimentaire*, 1900.
- WINTER. — Nouvelles considérations sur le chymisme stomacal.
-

